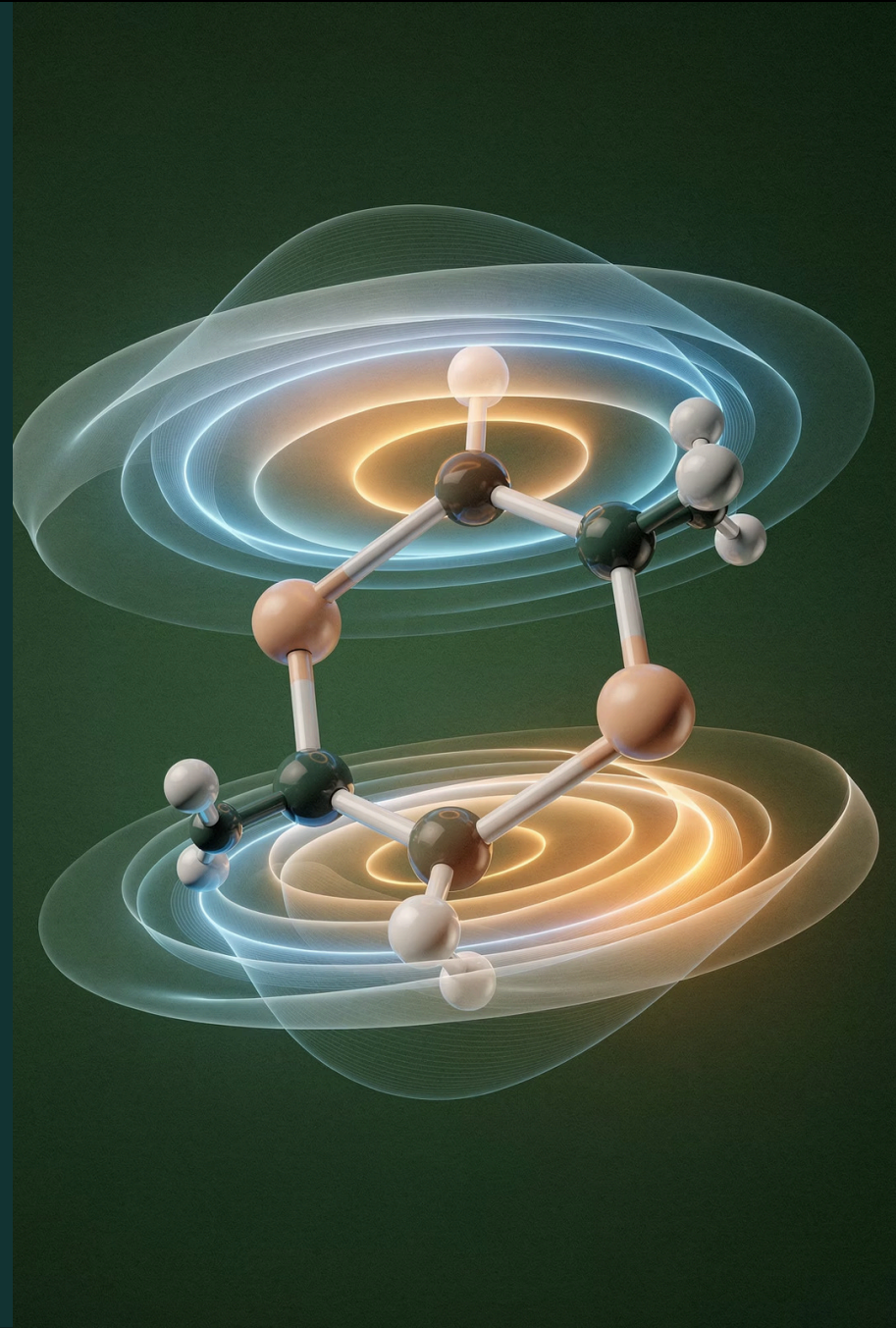
Elektrofilik Aromatik Yer Değiştirme (EAS)

Atomik Hareketlilikten Biyolojik İnşaya

Ders Sunumu

Teradigma



Aromatikliğin Temeli: sp^2 Hibritleşmesi ve π Elektron Bulutu

sp^2 Hibritleşmesi

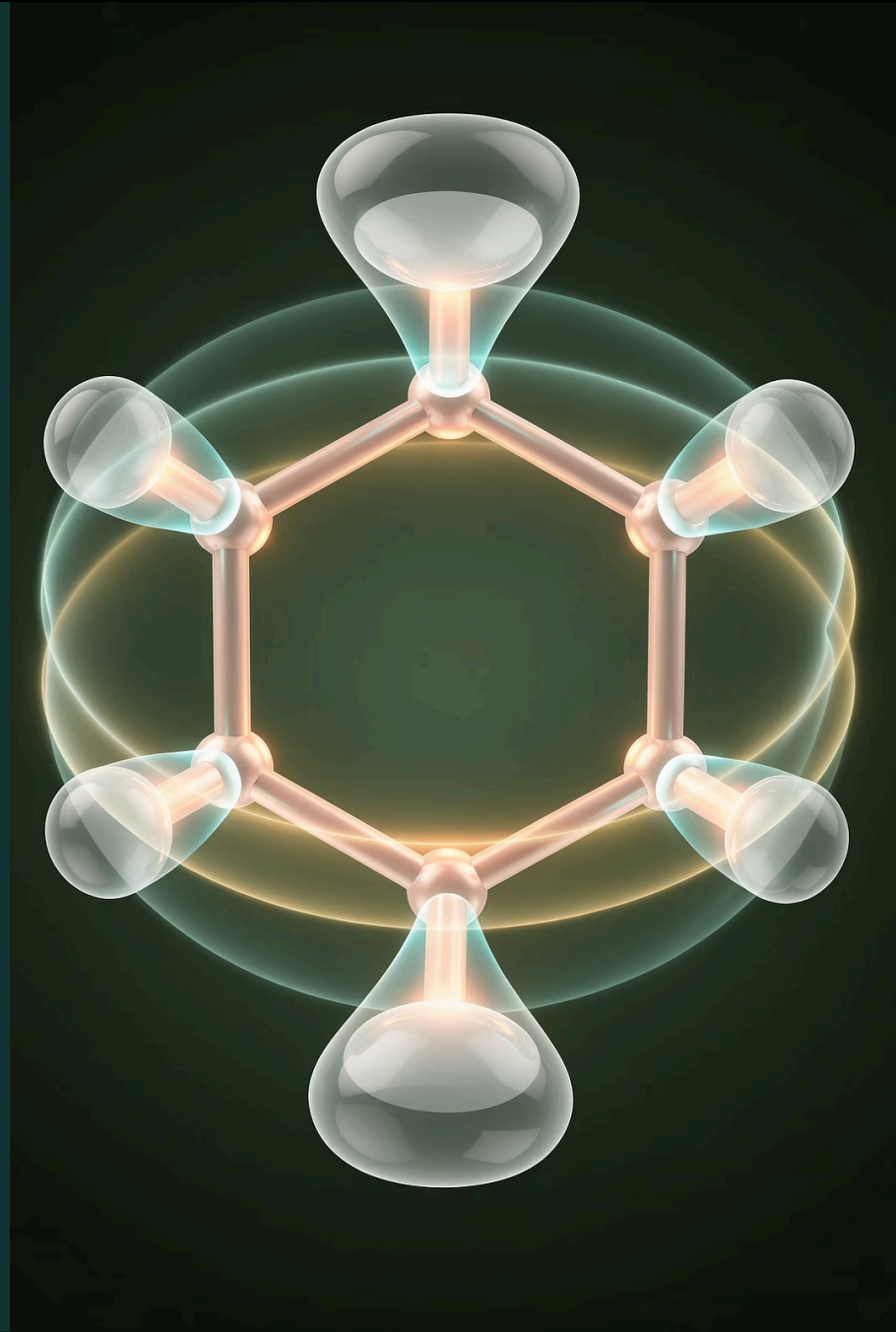
Benzendeki (C_6H_6) her karbon atomunun sp^2 hibritleşmesi sonucu halka düzlemine dik birer p-orbitali bulunur.

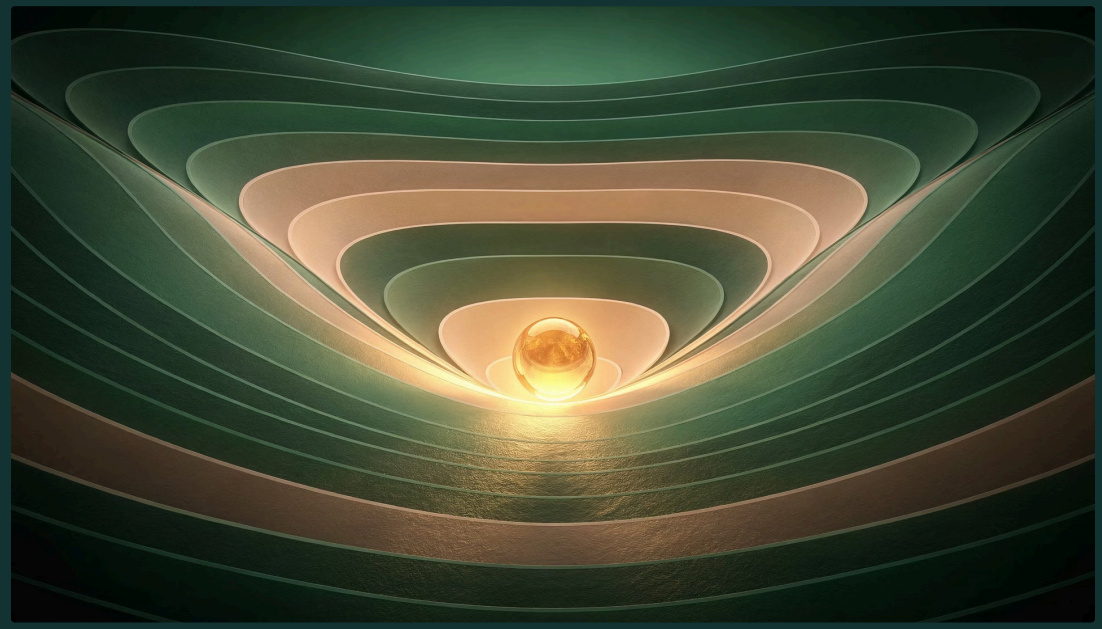
Kesintisiz π Bulutu

Bu altı p-orbitali örtüşerek halkanın altında ve üstünde kesintisiz, delokalize bir elektron bulutu oluşturur.

Yüksek Kararlılık

Elektronların bu şekilde delokalize edilmesi, sisteme yüksek bir kararlılık kazandırır.





Rezonans Enerjisi: 150 kJ/mol'lük Koruma Bariyeri

- Hidrojenasyon ısısı ölçümleri, benzenin hipotetik "siklohekzatrien" yapısından yaklaşık 150 kJ/mol daha kararlı olduğunu ortaya koymuştur.
- Bu fark **Rezonans Enerjisi** olarak adlandırılır ve aromatik kararlılığın nicel ölçüsüdür.
- Katılma (addisyon) reaksiyonu bu 150 kJ/mol'lük kararlılığın kalıcı kaybı anlamına gelir; bu nedenle benzen katılma reaksiyonlarına karşı dirençlidir.

> Cansız atomların bu hassas enerji dengesini nasıl koruduğu sorusu, ilim ve kudret gerektiren bir sevk ve idareye işaret eder.

Neden Katılma Değil, Yer Değiştirme?

Alkenler: Katılma Reaksiyonu

Alkenler, π bağlarındaki elektron yoğunluğu nedeniyle elektrofillerle hızla **katılma** reaksiyonu verir; π bağı kırılır, iki yeni σ bağı oluşur.

Benzen: Sübstitüsyon Reaksiyonu

Benzen ise bu reaksiyona karşı dirençlidir; bunun yerine hidrojen atomunun yer değiştirdiği **sübstitüsyon** reaksiyonuna girer.

Aromatikliğin Yeniden Kazanılması

Yer değiştirme reaksiyonunda aromatiklik geçici olarak bozulsa da son basamakta bir protonun (H^+) ayrılmasıyla sistem tekrar aromatik kararlılığına kavuşur.

Genel EAS Mekanizması: İki Evrensel Adım

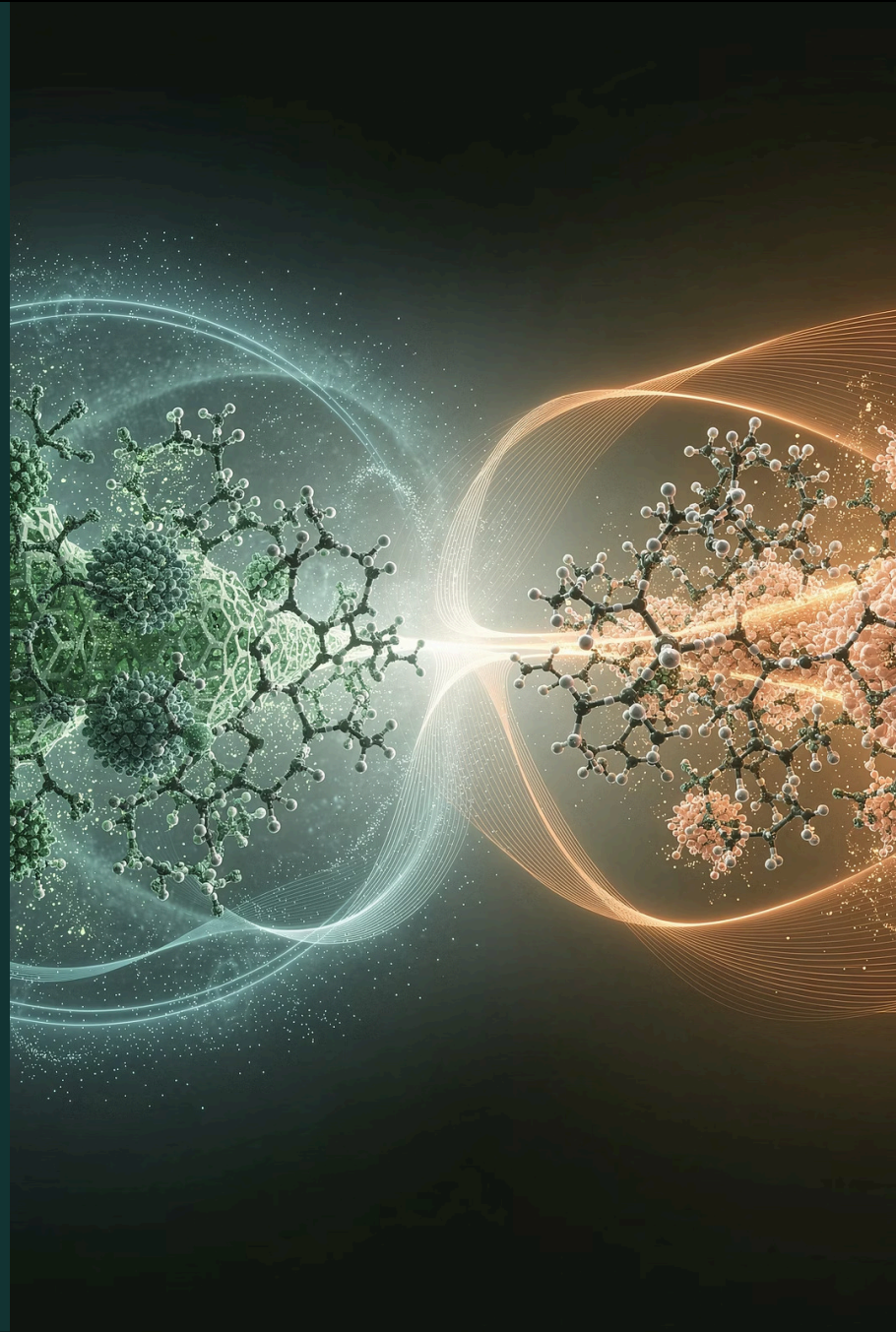
EAS reaksiyonu, kullanılan elektrofilin türünden (NO_2^+, Br^+, SO_3H, R^+, RCO^+) bağımsız olarak evrensel iki ana basamakta gerçekleşir:

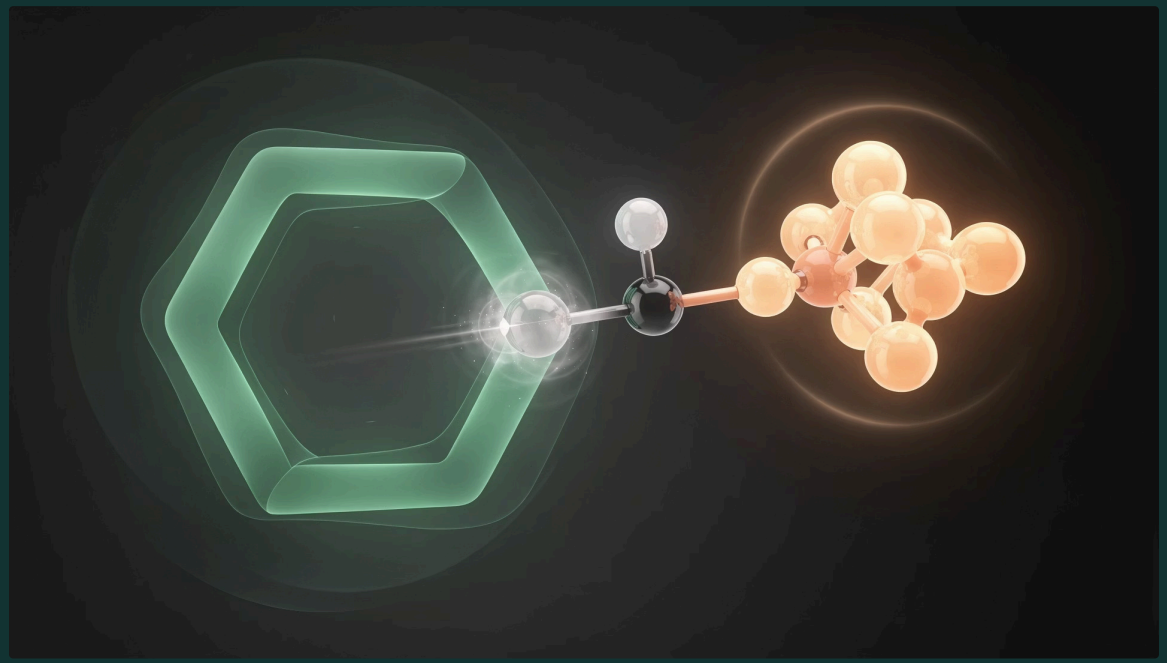
1. Adım

Elektrofilik etkileşim ve Arenyum İyonu oluşumu — **hız belirleyen basamak**

2. Adım

Deprotonasyon ve aromatikliğin yeniden kazanılması — **hızlı basamak**

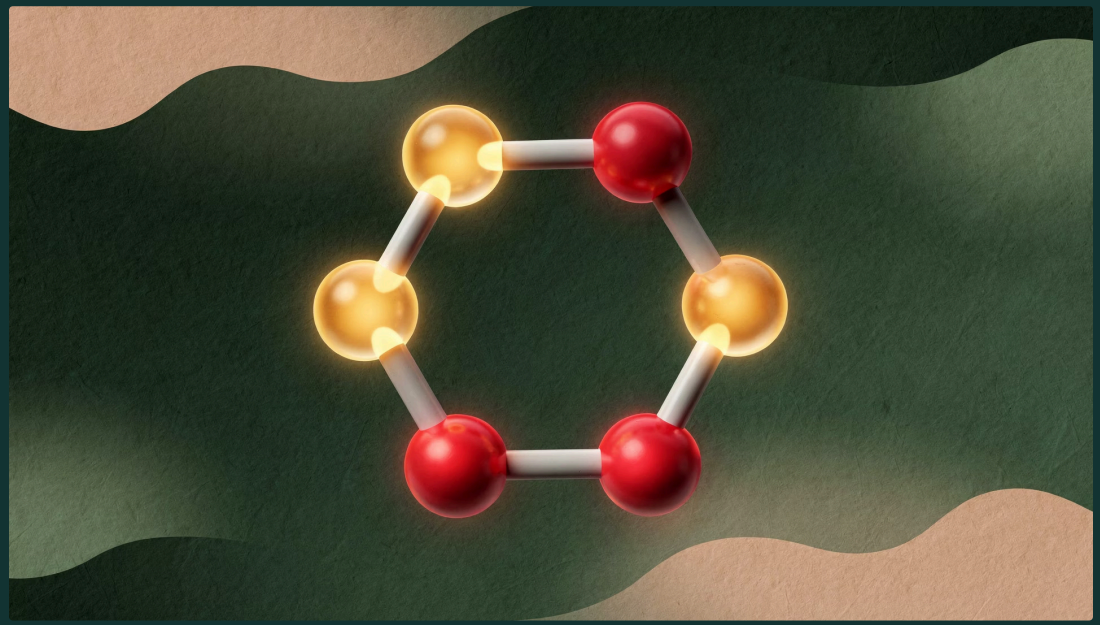




1. Adım: Arenyum İyonu Oluşumu

- Aromatik halkadaki π elektron bulutu, bir Lewis asidi katalizörü yardımıyla üretilen güçlü elektrofil (E^+) ile etkileşime girer.
- Elektrofilin bir karbon atomuna bağlanmasıyla o karbonun hibritleşmesi sp^2'den sp^3'e dönüşür; halkanın delokalize π sistemi bozulur ve aromatik karakter kaybolur.
- Oluşan pozitif yüklü karbokatyon ara ürünü **Arenyum İyonu** (Sigma Kompleksi / Wheland Ara Ürünü) olarak adlandırılır; pozitif yük sp^3 karbona komşu beş karbon üzerinde delokalize olmuştur.

Arenyum İyonunda Yük Dağılımı



Orto ve Para Yoğunlaşması

Rezonans yapıları incelendiğinde pozitif yükün özellikle elektrofilin bağlandığı karbona göre **orto** ve **para** konumlarında yoğunlaştığı görülür.

Kısmi Kararlılık

Bu yük dağılımı yüksek enerjili karbokatyonu kısmen kararlı kılar; ancak başlangıçtaki benzenden daha az kararlıdır.

İzole Edilebilir Ara Ürün

Arenyum iyonu, aromatik olmayan yapısına karşın belirli bir ömre sahip olup izole edilebilir.

2. Adım: Deprotonasyon ve Aromatikliğin İhyası

Bazın Protonu Koparması

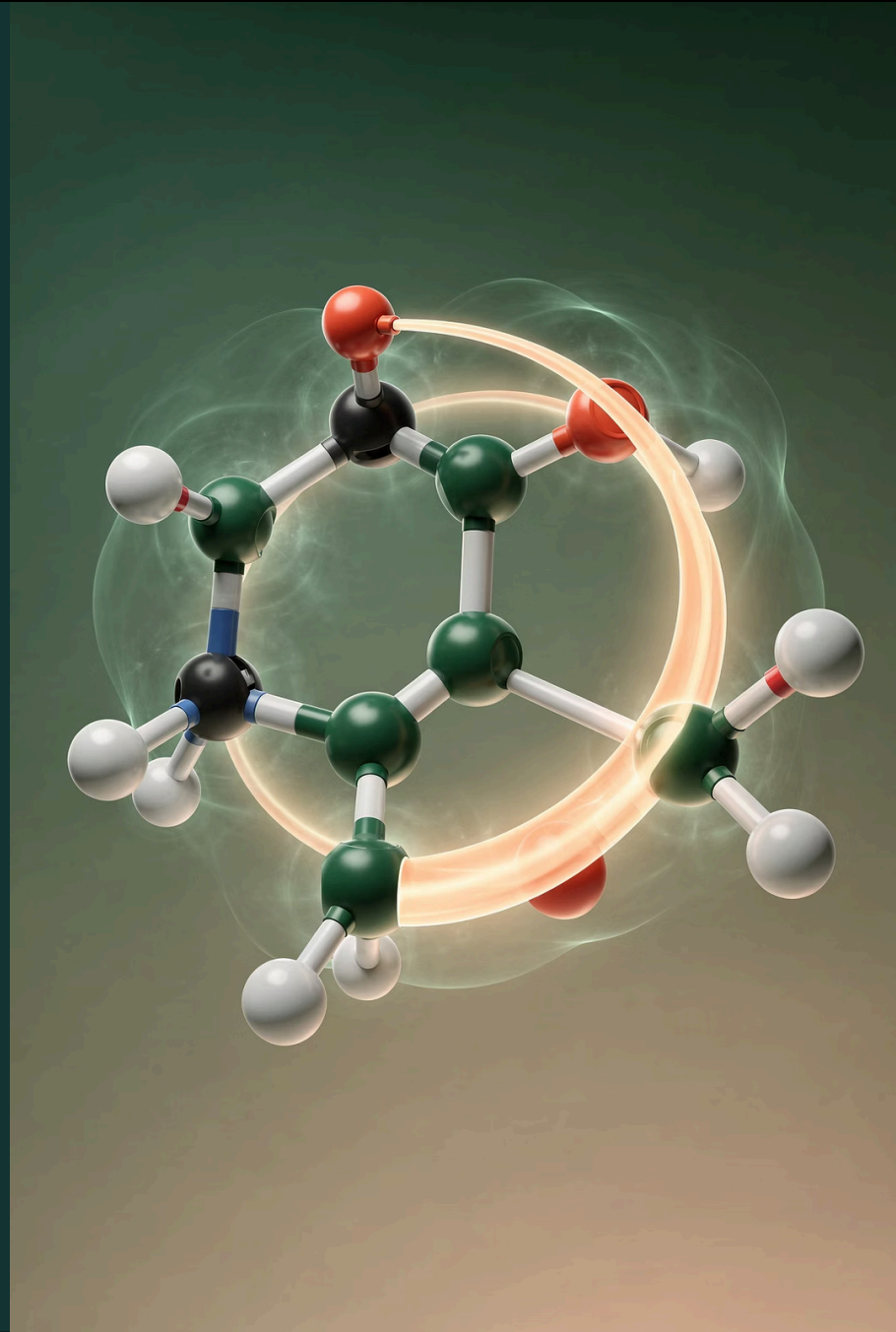
Ortamdaki bir baz (B^-; örneğin $AlCl_4^-$, HSO_4^- veya çözücü molekülü) sp^3 karbonundaki protonu koparır.

Elektron Çiftinin Halkaya Dönüşü

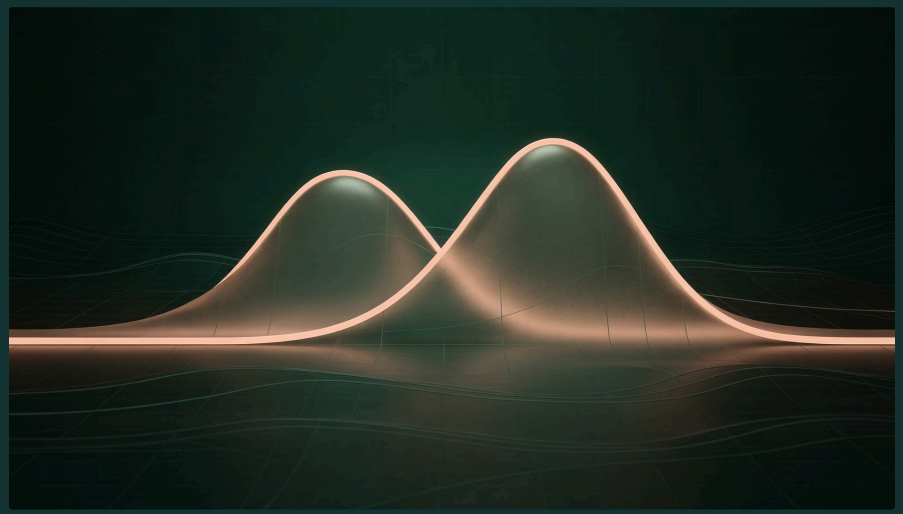
C–H bağının kopmasıyla serbest kalan elektron çifti halkaya döner; karbon tekrar sp^2 hibritleşmesine kavuşur.

Aromatikliğin Yeniden Tesisi

Altılı π elektron sistemi (4n+2, n=1) yeniden tesis edilir; aromatikliğin geri kazanılması bu basamağın termodinamik itici gücüdür.



EAS Enerji Profili: "Çift Hörgüçlü" Eğri



1. **Başlangıç (Reaktanlar)**
   Benzenin 150 kJ/mol rezonans enerjisiyle kararlı enerji çukuru.
2. **1. Geçiş Hali (TS1)**
   En yüksek enerji tepesi; elektrofilin π sistemine yaklaştığı, aromatikliğin bozulmaya başladığı an — reaksiyonun **hız belirleyen basamağı**.
3. **Arenyum İyonu (Vadi)**
   Başlangıçtan yüksek enerjili ancak TS1'den düşük; kısmen kararlı ara ürün.
4. **2. Geçiş Hali (TS2)**
   Genellikle TS1'den daha düşük enerjili; bazın protonu koparmaya başladığı an.
5. **Bitiş (Ürünler)**
   Reaktanlardan düşük enerjili, ekzotermik; sistem aromatikliğine kavuşmuştur.

Kinetik İzotop Etkisi: Mekanizmanın Kanıtı

Beklenti

Eğer C–H kopması (2. Adım) hız belirleyen basamak olsaydı, C_6D_6 kullanımında belirgin bir yavaşlama beklenirdi (C–D bağı C–H'den daha güçlüdür).

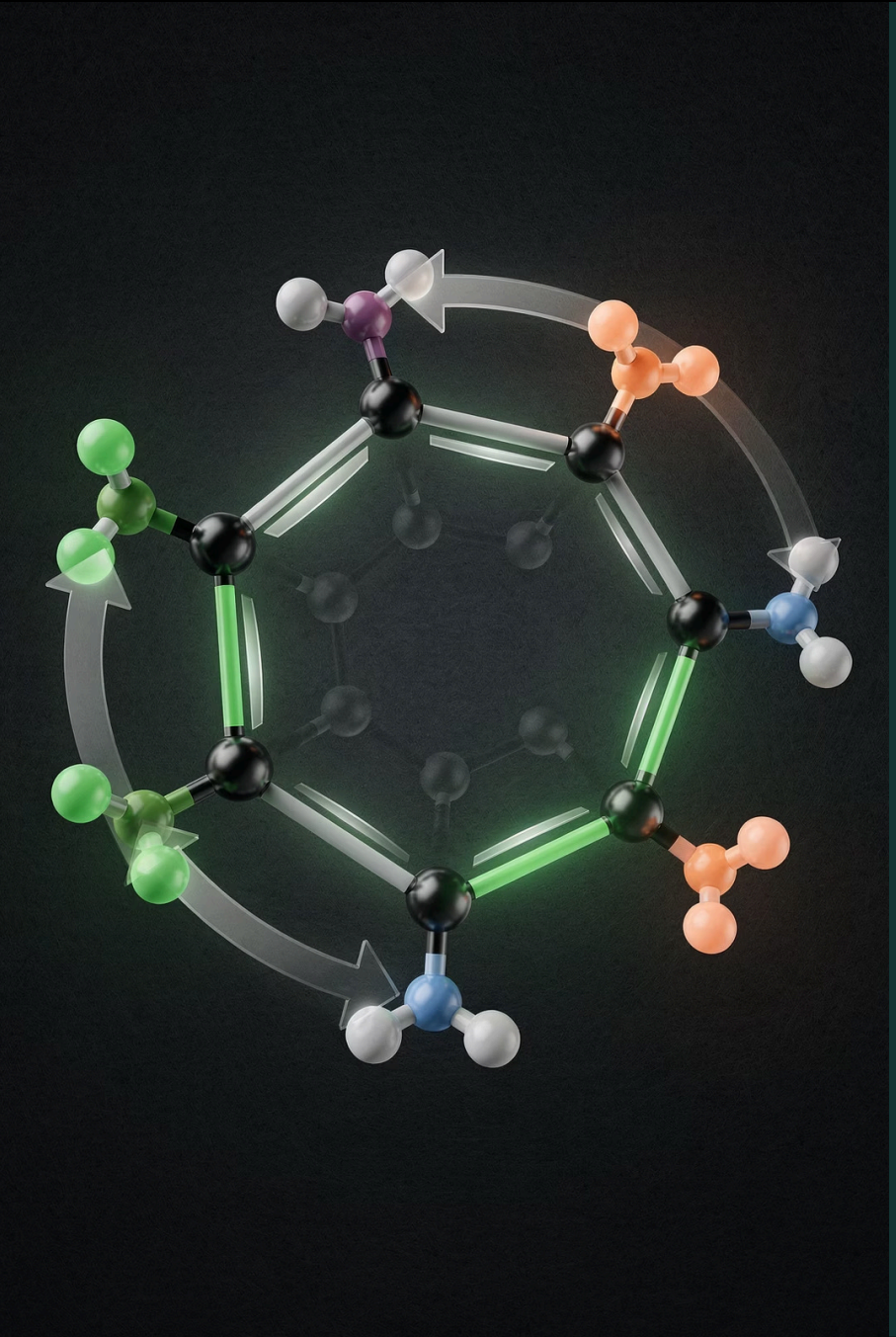
Gözlem

Nitrolama ve bromlama gibi pek çok EAS reaksiyonunda anlamlı bir izotop etkisi gözlenmez; $k_H/k_D \approx 1$.

Sonuç

Bu, asıl enerji engelinin aromatikliğin bozulduğu **1. Adım** olduğunu kanıtlar.

Not: Sülfolama ve iyotlama gibi bazı tersinir reaksiyonlarda orta düzeyde izotop etkisi görülebilir; bu, 2. adımın hıza katkısının arttığına işaret eder.



Sübstitüentlerin Etkisi: Aktivasyon ve Yönlendirme

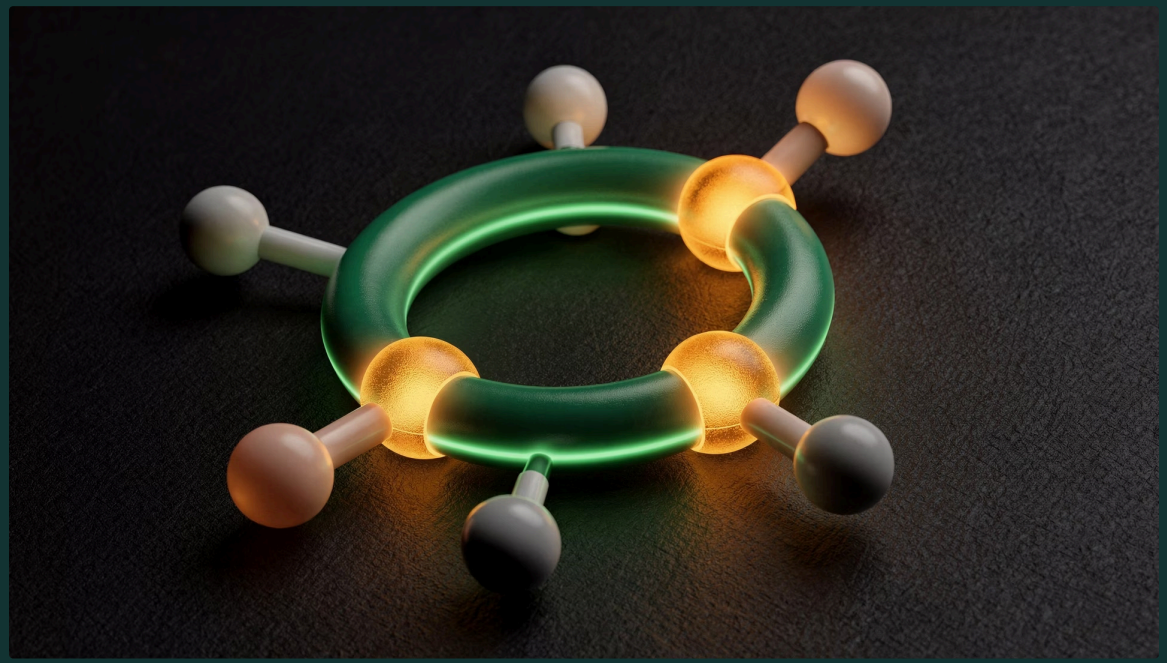
Halka üzerinde halihazırda bir grup bulunuyorsa ikinci elektrofilin davranışı iki boyutta belirlenir:

Aktivasyon / Deaktivasyon

Reaksiyon hızının değişimi

Regioselektivite (Yönlendirme)

Elektrofilin bağlanacağı konumun belirlenmesi

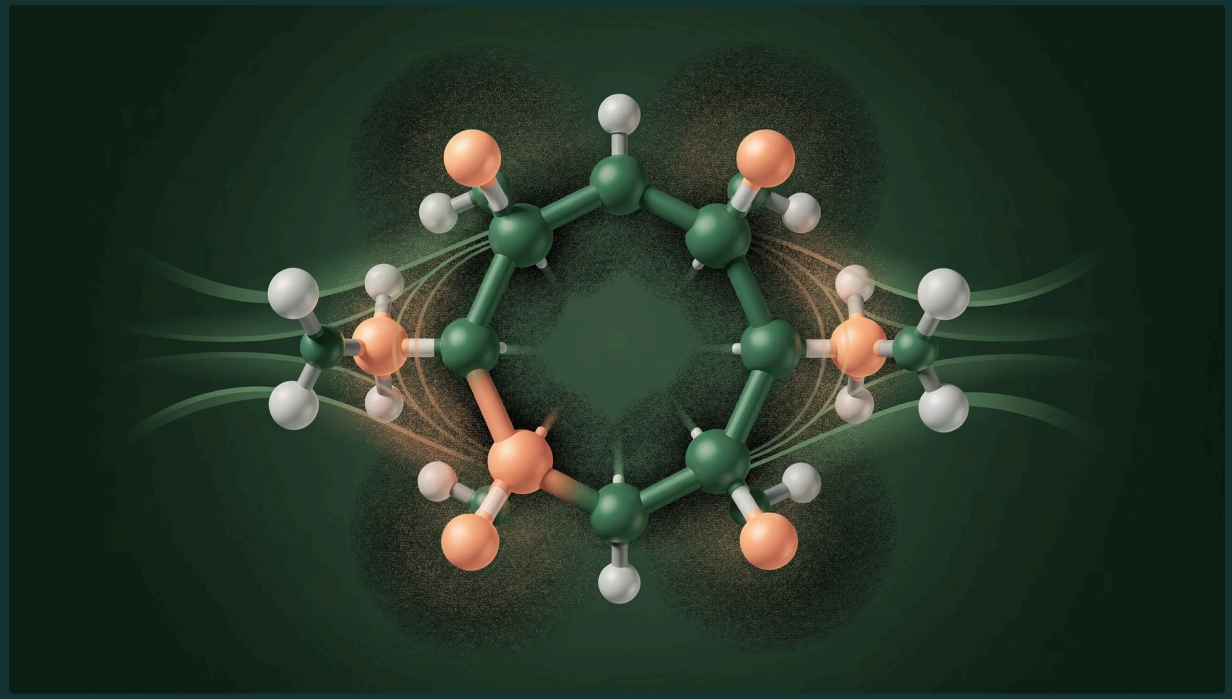


Aktive Edici Gruplar: Orto/Para Yönlendiriciler

- -OH, -NH_2, -OR gibi eşleşmemiş elektron çifti taşıyan gruplar ile -CH_3 gibi alkil grupları halkaya elektron yoğunluğu sağlar.
- Elektronca zenginleşen halka, elektrofil ile daha kolay etkileşime girer; reaksiyon hızlanır.
- Oluşan arenyum iyonu orto ve para konumlarında ekstra rezonans kararlılığı kazanır; örneğin fenolün bromlanması katalizörsüz bile gerçekleşecek kadar hızlıdır.

→ AKTİVASYON

ORTO / PARA YÖNLENDİRİCİ

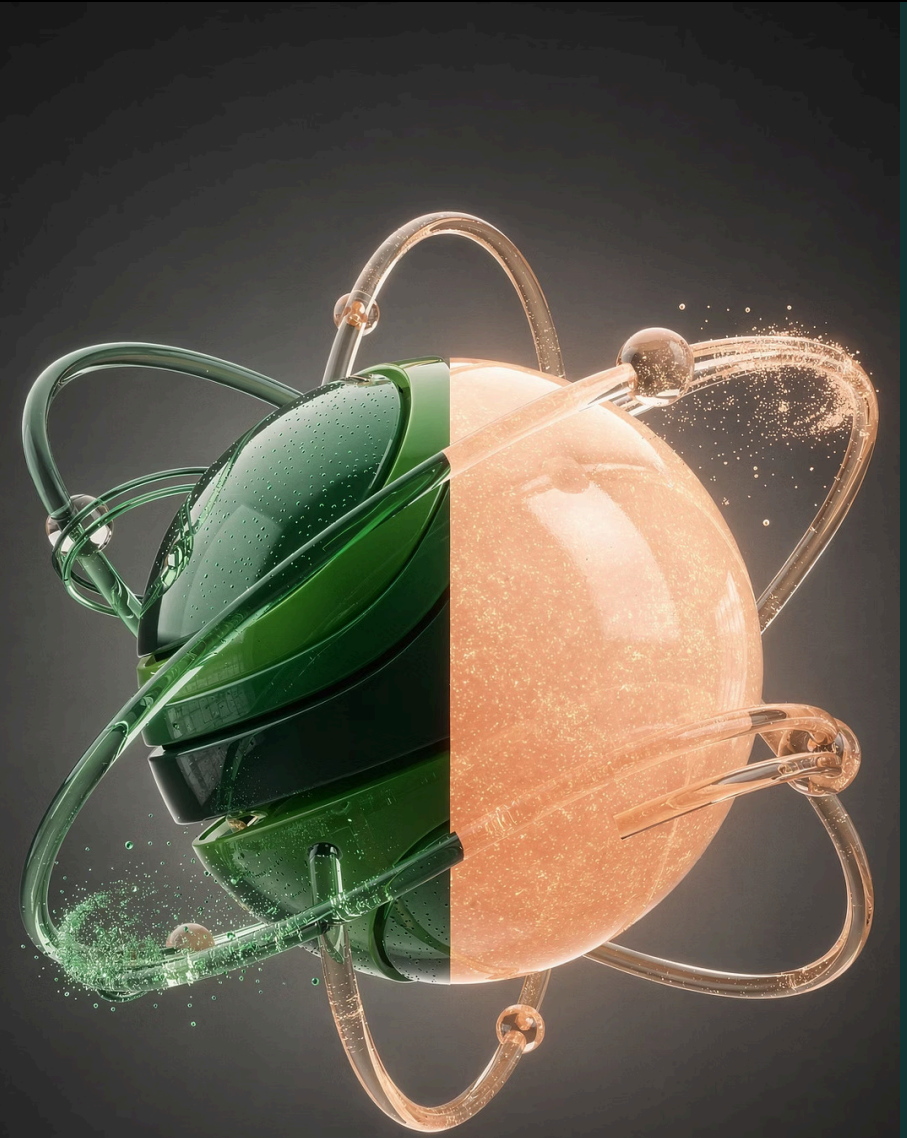


Deaktive Edici Gruplar: Meta Yönlendiriciler

- $-NO_2$, $-COOH$, $-CN$, $-SO_3H$ gibi elektron çeken gruplar halkadan elektron yoğunluğunu uzaklaştırır.
- Elektronca fakirleşen halkada elektrofil yaklaşımı zorlaşır; reaksiyon yavaşlar.
- Orto/para saldırısında pozitif yük, elektron çeken grubun bağlı olduğu karbona gelir ve ek kararsızlık oluşturur; bu nedenle pozitif yükün o karbona gelmediği **meta** konumu tercih edilir.

→ DEAKTİVASYON

META YÖNLENDİRİCİ



Halojenler: İnce Ayarlı İstisna

İndüktif Etki → Deaktivasyon

Halojenler (-Cl, -Br) elektronegatif oldukları için indüktif etkiyle halkadan elektron çekerler → **deaktive edici**

Rezonans Etkisi → Orto/Para Yönlendirme

Ancak üzerlerindeki eşleşmemiş elektron çiftleri rezonans yoluyla arenyum iyonunu kararlı kılar → bu etki yalnızca orto ve para konumlarında mümkündür.

Sonuç: Çift Kimlik

Halojenler **deaktive edici** olmalarına karşın **orto/para yönlendirici** olarak işlev görür.

Bu hassas denge, kimyasal sistemdeki ince ayarın somut bir örneğidir; deaktivasyon ve yönlendirme aynı anda farklı mekanizmalar üzerinden programlanmıştır.

Yeşil Kimya: Derin Ötektik Çözücüler (DES)

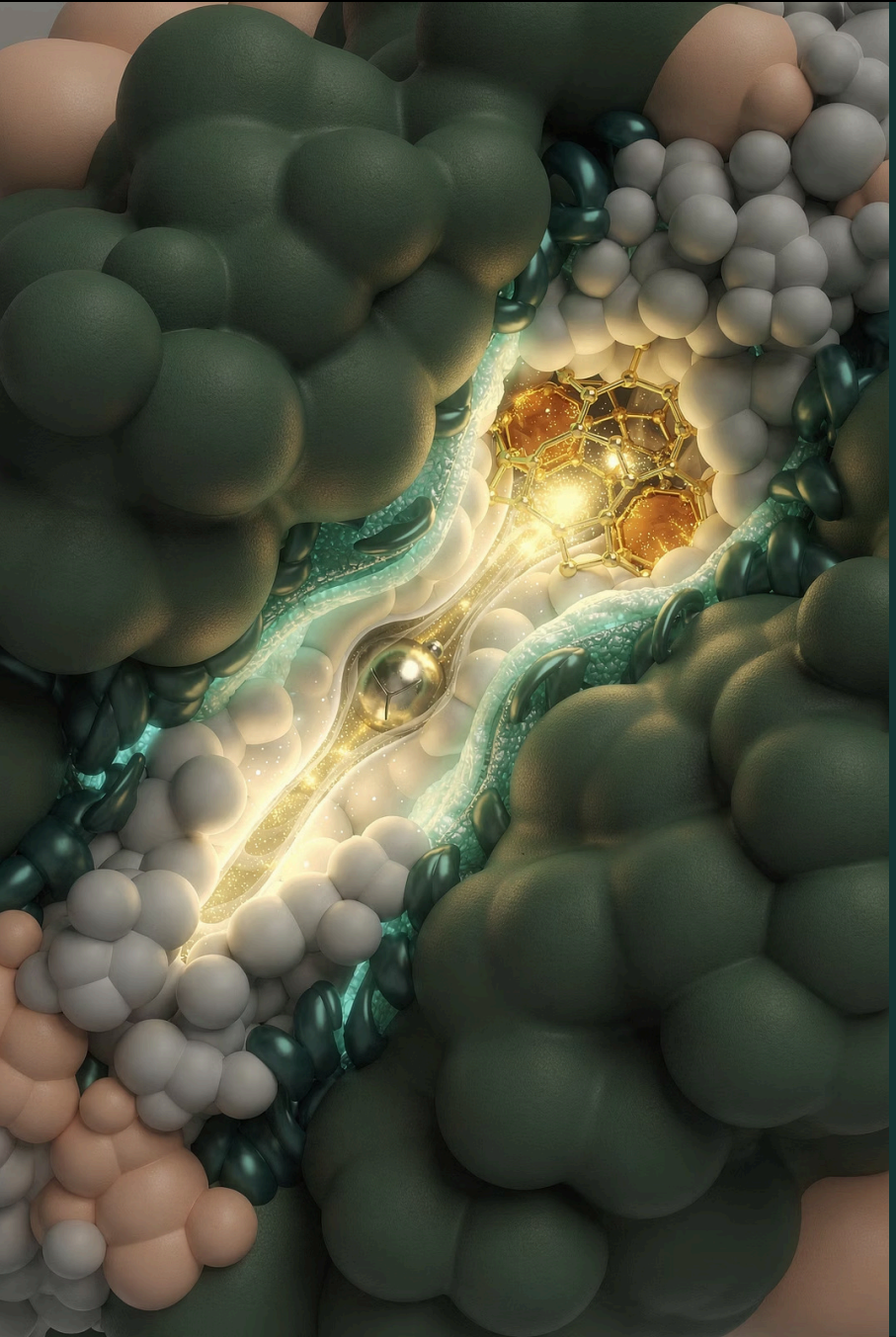
Martí ve ekibi, 2024'te *RSC Sustainability*'de yayımlanan çalışmalarında DES'lerin EAS'ta geleneksel Lewis asitleri ve klorlu çözücülerin yerini aldığını göstermiştir:

- Kolin Klorür:Üre (ChCl:Urea) veya ChCl:$ZnCl_2$ karışımları hem çözücü hem katalizör olarak işlev görür.
- İndollerin aldehitlerle reaksiyonunda ChCl:$SnCl_2$ (1:2) ile %97'ye varan verim elde edilmiştir.
- Atom ekonomisi %94,7; E-faktörü (atık/ürün oranı) geleneksel yöntemlere göre dramatik biçimde düşürülmüştür.

Yeşil Kimya: Mekanokimya (Çözücüsüz Sentez)

Valsamidou ve ekibi, 2025'te *Green Chemistry*'de aromatik nitrolama için mekanokimyasal bir yaklaşım sunmuştur:

- Geleneksel H_2SO_4/HNO_3 "karışık asit" yöntemi yerine sakkarin türevli katı nitrolama ajanları kullanılmıştır.
- Bilyeli öğütme (ball milling) tekniğiyle reaksiyonlar çözücü kullanılmadan gerçekleştirilmiştir.
- Mekanik kuvvetle sağlanan aktivasyon, termal aktivasyona göre daha enerji verimli bulunmuş; tehlikeli asit atıkları tamamen önlenmiştir.



Regioselektivitede "Through-Space" (Uzaysal) Kontrol

Flavin-bağımlı halojenazlar (FDH), enzim tasarımının regioselektiviteyi elektronik eğilimlerin ötesine nasıl taşıyabileceğini gösterir:

Substrat Konumlandırması

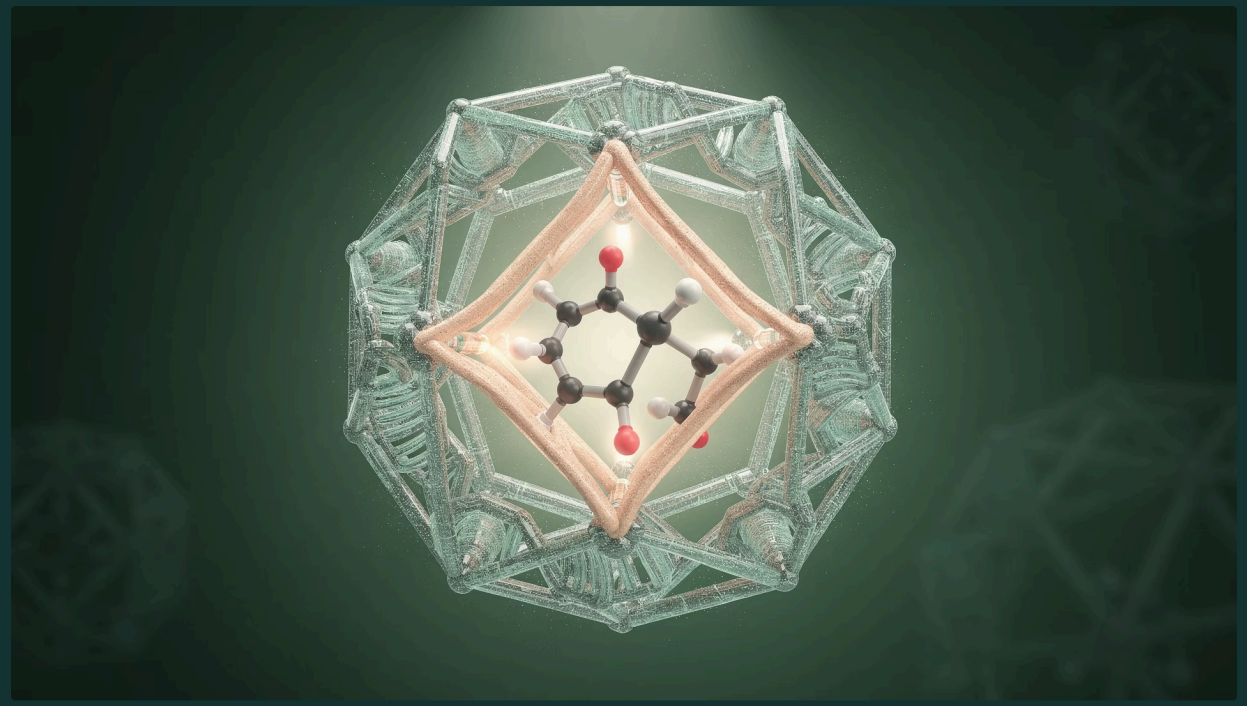
PrnA ve RebH enzimleri triptofan molekülünü aktif bölgelerinde öyle konumlandırır ki kimyasal olarak en reaktif C2 konumu yerine C7 veya C5 klorlanır.

Moleküler Tünel

FAD kofaktörü aracılığıyla klorür iyonu hipokloröz aside (HOCl) yükseltgenir; HOCl yaklaşık 10 Å uzunluğundaki özel tünel boyunca ilerler.

Hassas Yönlendirme

Aktif bölgedeki spesifik Lys79 kalıntısı HOCl'yi triptofanın hedeflenen karbon atomuna tam karşısına konumlandırır.



"Through-Space" Kontrolün Önemi

> Milyarlarca olasılık içinden tam bu geometride katlanmış bir protein yapısının, kimyasal eğilimi baskılayarak reaksiyonu yönlendirebilmesi; tesadüfün değil, ilim ve kudretin eserini gösterir.

Elektronik Kontrol Değil, Geometrik Kontrol

Bu mekanizma **"elektronik kontrol"** yerine **"geometrik/uzaysal kontrol"** olarak tanımlanmaktadır.

Kimyasal Eğilimin Baskılanması

Enzim, substratın kimyasal eğilimini baskılayarak reaksiyonu belirlenen başka bir yola yönlendirir.

Bilimsel Literatürün İtirafı

"Through-space control" terimi, sistemin ne kadar hassas bir şekilde kurulduğunun bilimsel literatürdeki itirafıdır.

Biyokataliz: Tasarlanmış Enzimler

SNAr1.3: Yapay Enzim

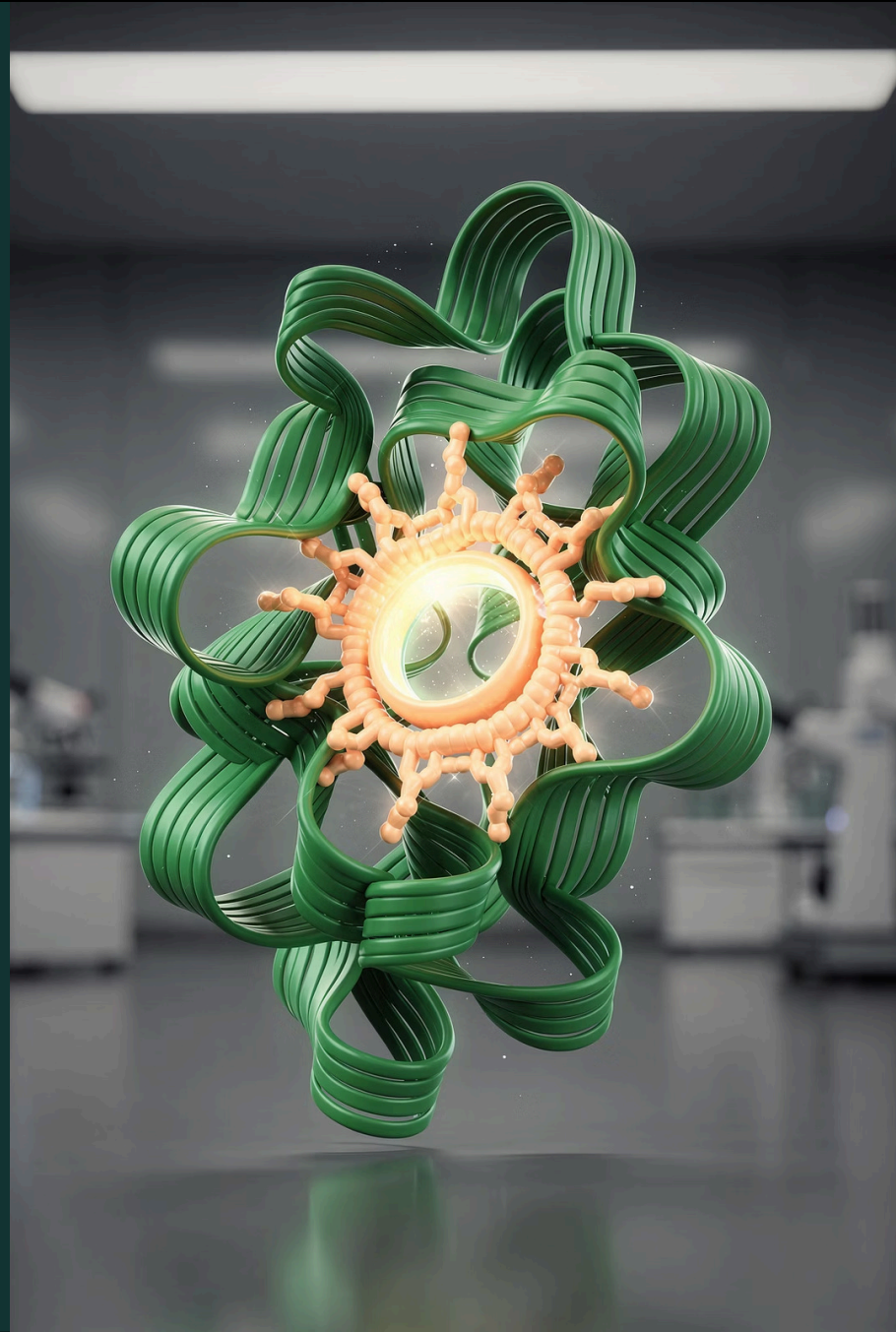
Anthony Green ve ekibi (Manchester Üniversitesi, *Nature*, 2025), nükleofilik aromatik sübstitüsyon (SNAr) reaksiyonlarını gerçekleştirebilen doğada bulunmayan yapay bir enzim (SNAr1.3) geliştirmiştir.

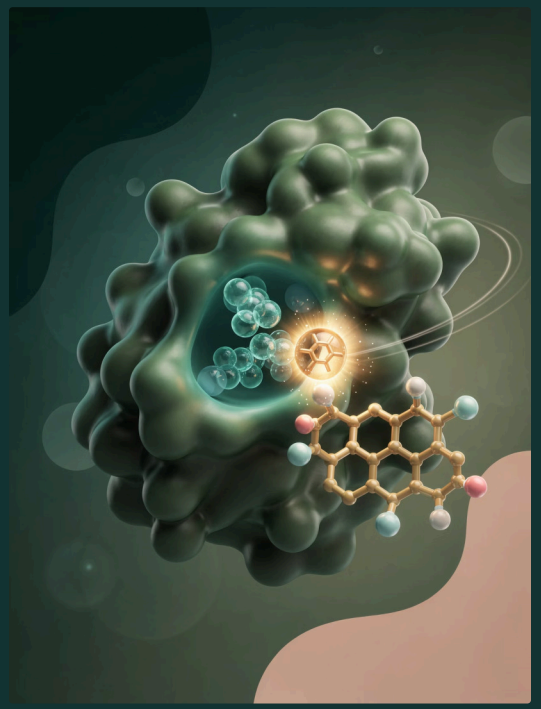
Tersine Çevrilmiş Kimya

Doğal enzimler genellikle EAS yaparken bu tasarlanmış enzim, elektronca fakir halkalara nükleofillerin takılmasını sağlamaktadır.

TxtE: Temiz Nitrolama

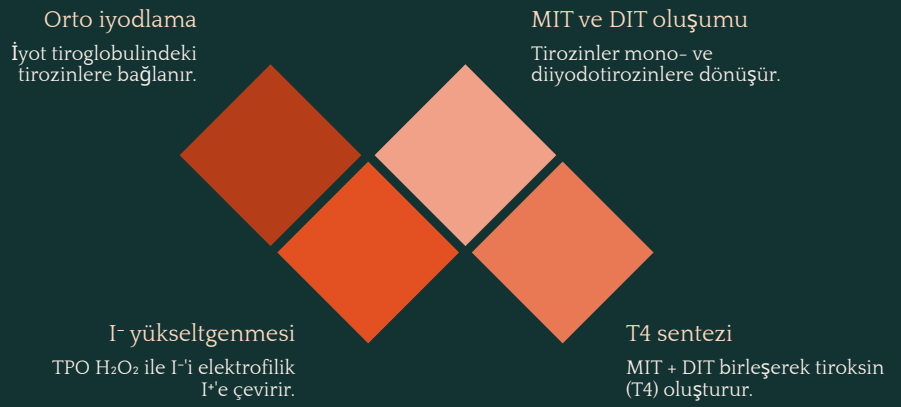
TxtE enzimi ise triptofanı patlayıcı/toksik yan ürünler oluşturmaksızın, nitrik asit kullanmadan doğrudan nitrolayabilmektedir.





Tiroksin (T4) Biyosentezi ve Tiroid Peroksidaz (TPO)

- TPO enzimi, iyodür iyonunu (I^-) H_2O_2 kullanarak elektrofilik iyot türüne (HOI veya enzim-bağlı I^+) yükseltger.
- Bu elektrofilik iyot türü, enzim tarafından tiroglobulin proteini üzerindeki tirozin halkasının **orto** konumuna yönlendirilir.
- Klasik EAS mekanizmasındaki arenyum iyonu ara ürünü üzerinden önce Monoiyodotirozin (MIT), ardından Diiyodotirozin (DIT) oluşur; iki DIT molekülünün oksidatif kenetlenmesiyle T4 sentezlenir.



TPO'nun Çift Kontrolü

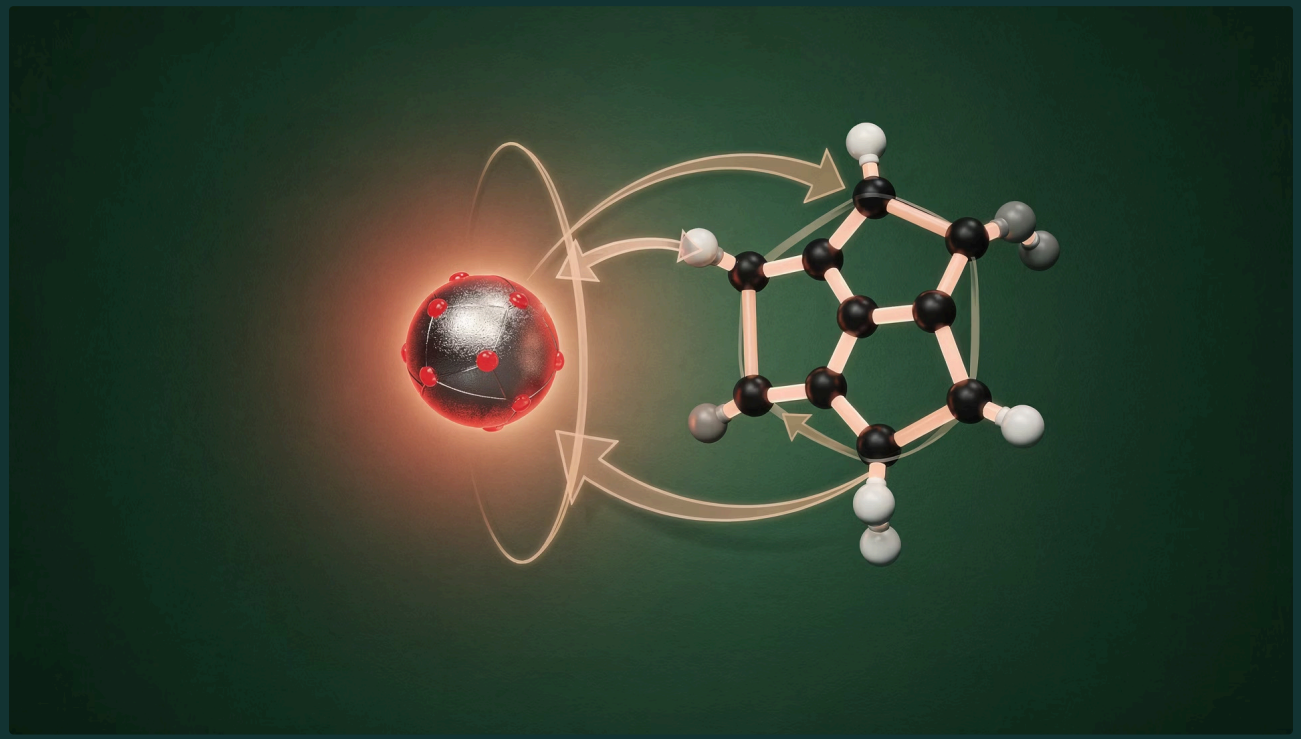
Elektrofilin Üretimi

TPO enzimi bu süreçte iki işlevi eş zamanlı olarak yürütür: hem elektrofilin üretimini milimetrik hassasiyetle belirler.

Regioselektivite Kontrolü

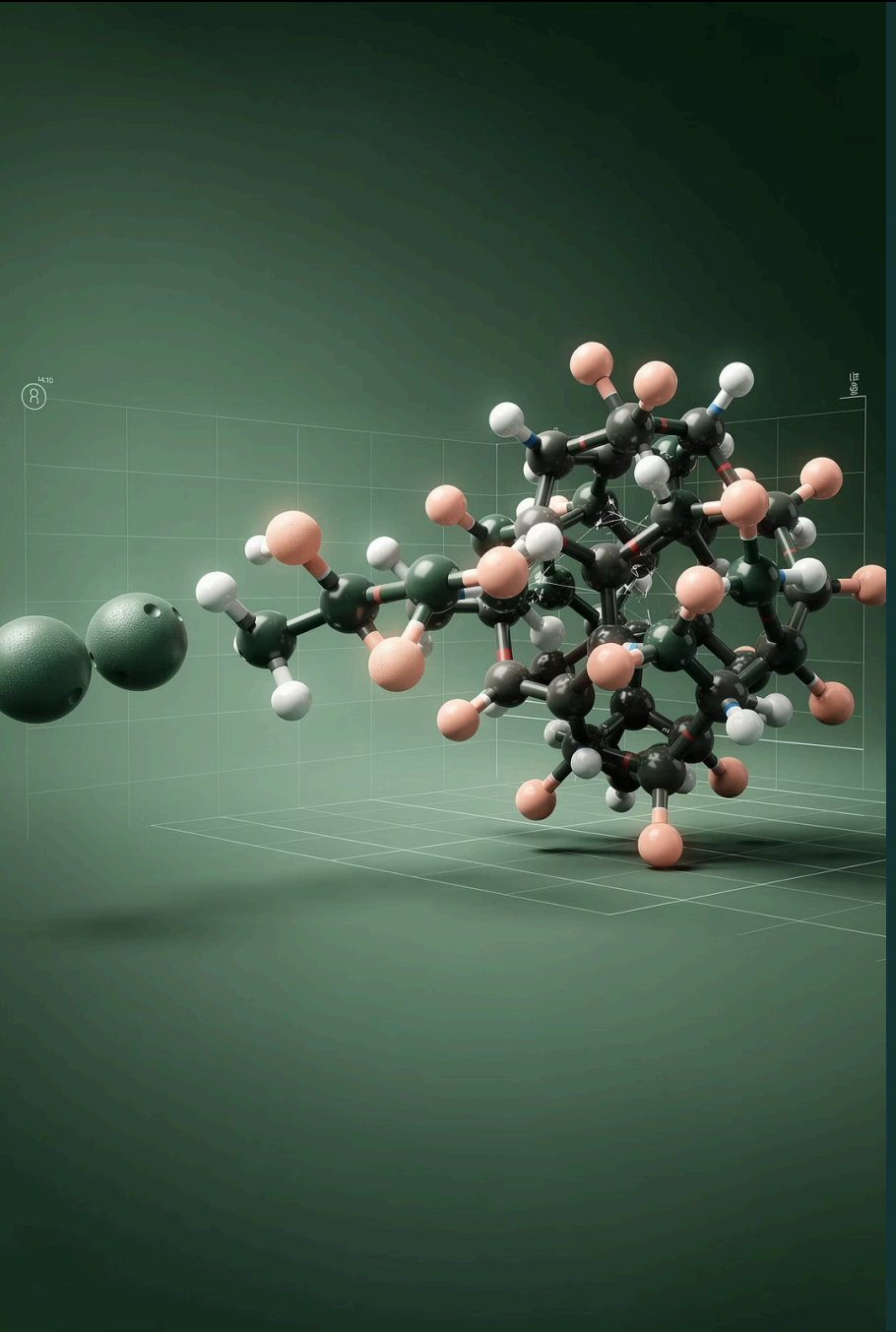
Hem de onun halka üzerindeki hedef konumunu (regioselektivite) milimetrik hassasiyetle belirler. Bu sistemin tek bir protein yapısında tasarlanmış olması, son derece özelleşmiş bir kurgunun yansımasıdır.

> Basit bir iyodür iyonunun, bir dizi enzymatik basamak üzerinden metabolizmayı düzenleyen T4 hormonuna dönüşmesi; bu atomların kendi başlarına gerçekleştiremeyeceği, programlanmış bir inşa sürecinin ürünüdür.



Dopamin Sentezi ve Tirozin Hidroksilaz (TH)

- TH enzimi, moleküler O_2 ve tetrahidrobiopterin kofaktörünü kullanarak reaktif bir Demir(IV)-okso ($Fe^{4+}=O$) türü oluşturur.
- Bu yüksek enerjili elektrofil aromatik halkaya katılarak katyonik bir ara ürün meydana getirir.
- Ardından gerçekleşen **NIH kayması** (hidrojenin komşu karbona göçü) ve deprotonasyon ile aromatiklik yeniden kazanılır; L-DOPA oluşur, bu da dopamine dönüştürülür.



Dopamin: Hammadde ile Sanat Arasındaki Mesafe

Hammadde: Sıradan Atomlar

İşleme giren hammadde; karbon, hidrojen, oksijen ve azot atomlarıdır; bu atomların kendisinde "mutluluk", "motivasyon" veya "hareket kontrolü" gibi özellikler yoktur.

Ürün: Maddi Yapının Ötesi

Aynı atomlar EAS mekanizması tezgahında dopamin olarak dizildiğinde, ortaya çıkan eser canlıda bu maddi yapıda bulunmayan niteliklere vesile olur.

Kritik Basamak

TH enziminin en ufak bir işlev bozukluğu Parkinson gibi hastalıklara zemin hazırlar; bu denli kritik bir basamağın hatasız sürdürülmesi, onu işleten programın ne kadar titizlikle kurulduğunu ortaya koyar.

Endüstriyel Uygulama: İbuprofen Sentezi

- İbuprofenin sentezinde Friedel-Crafts açilasyonu kilit bir basamaktır: izobütilbenzenin asetik anhidrit ile reaksiyonuyla bir keton ara ürünü oluşturulur.
- Bu keton birkaç basamakta ibuprofene dönüştürülür.
- Yeşil kimya prensipleri çerçevesinde, geri dönüştürülebilir katalizörler (örneğin HF) kullanılarak atık miktarı azaltılmaktadır.

Ontolojik Not: Failin Doğru Atfedilmesi

Kimya literatüründe yaygın biçimde kullanılan "benzen halkası elektrofile saldırır" veya "molekül kararlı olmak ister" gibi ifadeler ontolojik bir dil hatasıdır:

Dil Hatası

Cansız ve şuursuz atomların "saldırma", "isteme" veya "tercih etme" gibi iradi fiilleri olamaz.

Doğru İfade

"Benzen halkasındaki π elektronları, elektriksel potansiyel farkı sebebiyle pozitif yüklü elektrofil ile etkileşime girer."

Termodinamik Gerçek

Termodinamik yasalar çerçevesinde sistem en düşük enerji seviyesine **yönlendirilir**; bu yönlendirme atomların iradesiyle değil, onları bu şekilde programlayan bir düzenin yansımasıyla gerçekleşir.

Sentez: EAS'ın Bütüncül Tablosu

Mekanistik Düzey

Arenyum iyonu ara ürünü, çift hörgüçlü enerji profili ve KIE verileriyle doğrulanmış iki adımlı bir süreç.

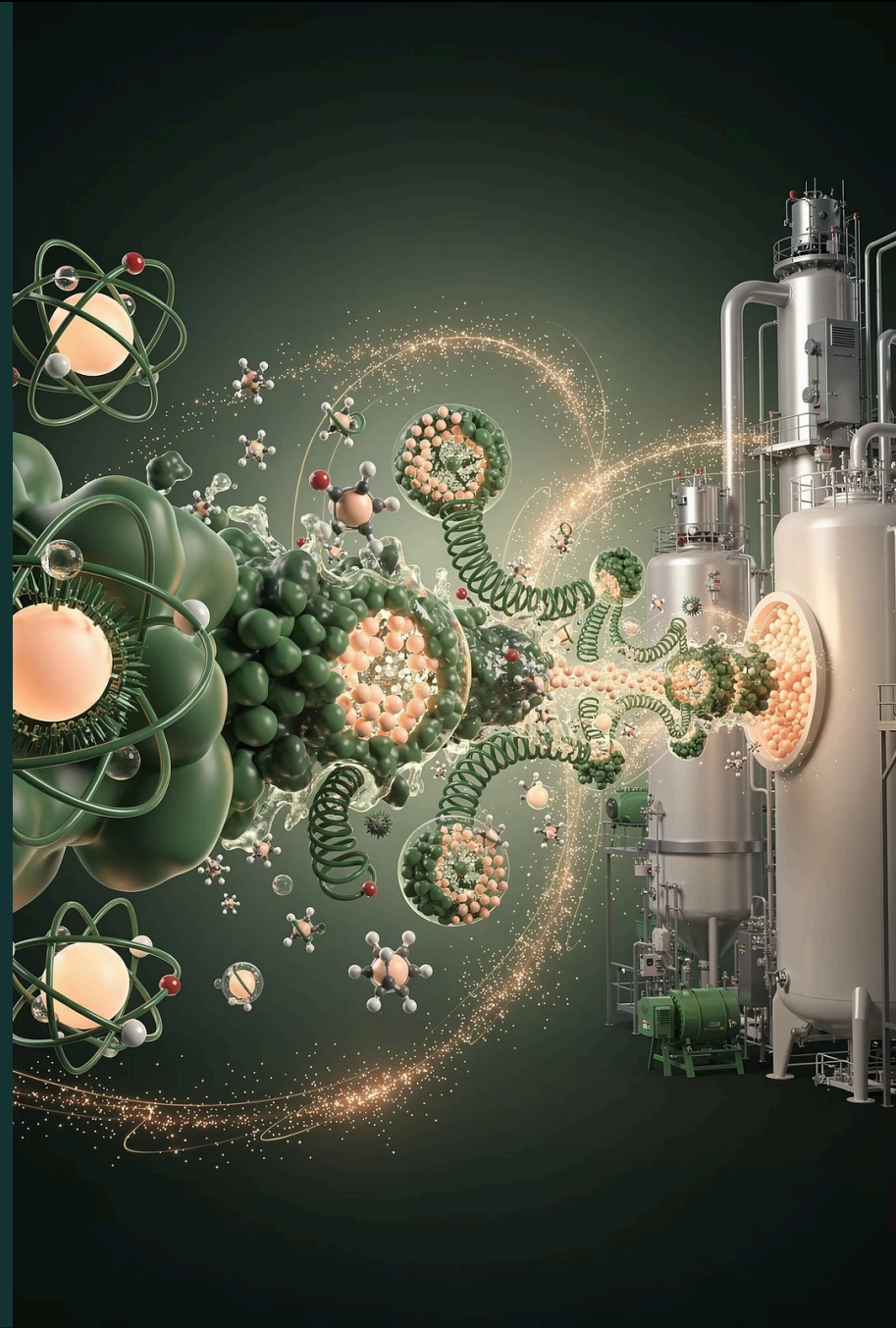
Regioselektif Düzey

Sübstitüent elektronik etkileri ve through-space uzaysal kontrol; her ikisi de "nereye, ne zaman" sorusunun programlanmış yanıtlarıdır.

Biyolojik Düzey

TPO aracılığıyla tiroksin, TH aracılığıyla dopamin; basit atomların hassas enzymatik inşa süreçleriyle hayati işlevlere dönüştürülmesi.

Teknolojik Düzey

DES, mekanokimya ve tasarlanmış enzimler; insanın bu programlanmış kurallara dayanarak geliştirdiği uygulamalar.

> 150 kJ/mol'lük kararlılık bariyerinden 10 Å'luk moleküler tünele; basit bir C–H kopmasından metabolizmayı yöneten T4 hormonuna — bu tablonun her katmanı, atomların ötesinde bir ilim ve kudretin icraat alanına açılan bir penceredir.